



بررسی اثر هم افزای تمرین هوازی و مکمل یاری عصاره سیر و استویا بر وزن رت های نر چاق تغذیه شده با رژیم پرچرب

رسول عزیزی^۱، رضا رضائی شیرازی^۲، سید جواد ضیاء الحق^۳، ندا آقایی بهمن بگلو^۴

Doi:

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این تحقیق بررسی اثر هشت هفته تمرینات و مصرف مکمل عصاره سیر - استویا بر وزن در رت های ویستار چاق شده با رژیم پرچرب بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۳ سر موش نر ویستار سه هفته ای با میانگین وزنی ۳۱۴ گرم به طور تصادفی در ۷ گروه کنترل سالم (۴ سر رت)، گروه چاق (۵ سر رت)، گروه چاق + سیر (۴ سر رت)، چاق + استویا (۵ سر رت)، چاق + ورزش (۵ سر رت)، چاق + ورزش + سیر (۵ سر رت)، چاق + ورزش + استویا (۵ سر رت) تقسیم شدند. رت ها پس از یک دوره ۱۲-۱۸ هفته (تحت پروتکل چاقی) براساس شاخص لی به وزن بالای ۳۱۰ گرم رسیدند. سپس گروه های تجربی به مدت هشت هفته ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مکمل عصاره سیر و استویا دریافت کردند. پروتکل ورزش با ۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر در دقیقه بود. داده ها به روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: در مقایسه با گروه کنترل، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب، وزن بدن موش های صحرانی را افزایش داد ($p=0/003$) و حتی در طول مداخلات عصاره ای ۸ هفته ای و تمرینات، همچنان نسبت به گروه کنترل بالاتر باقی ماند. فقط در گروه عصاره استویا، تفاوت معنی داری از نظر آماری بین موش های صحرانی چاق دریافت کننده استویا نسبت به گروه کنترل وجود نداشت ($p=0/080$). همچنین تفاوت معنی داری میان گروه های مداخله نسبت به گروه چاق وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتیجه گیری: با توجه به نتایج پژوهش، بنظر میرسد رژیم غذایی مهم ترین عامل در چاقی کودکی است و اثرات فعالیت بدنی و مکمل بر کاهش وزن ناچیز می باشد.

کلمات کلیدی: تمرینات هوازی، عصاره سیر، عصاره استویا، چاقی کودکی، رت نر ویستار

۱- دانشجوی دکتری گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

۲- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

۳- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران. (نویسنده مسئول) s.j.ziaolhagh@iau-shahrood.ac.ir

۴- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران



Synergistic Effects of Aerobic Training and Supplementation with Garlic and Stevia Extracts on the Body Weight of Obese Male Wistar Rats Fed a High-Fat Diet

Rasoul Azizi¹, Reza Rezaei Shirazi², Seyed Javad Ziaolhagh³, Neda Aghaei Bahman Beglou²

Abstract

Background and Objective: The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and supplementation with garlic and stevia extracts on body weight in Wistar rats rendered obese through a high-fat diet.

Methods: In this experimental study, 33 three-week-old male Wistar rats with a mean body weight of 314 g were randomly divided into seven groups: healthy control (n=4), obese control (n=5), obese + garlic (n=4), obese + stevia (n=5), obese + exercise (n=5), obese + exercise + garlic (n=5), and obese + exercise + stevia (n=5). After 12–18 weeks of high-fat feeding, obesity was confirmed based on Lee's index, with body weight exceeding 310 g. Experimental groups received garlic or stevia extracts at a dose of 250 mg/kg body weight for eight weeks. The exercise protocol consisted of treadmill running at 8 m/min for 30 minutes per day. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: Compared to the control group, 12 weeks of high-fat feeding significantly increased body weight in rats ($p = 0.003$). Despite eight weeks of extract supplementation and exercise, body weight remained higher than in the control group. Only the stevia group showed no statistically significant difference compared to the control group ($p = 0.080$). No significant differences were observed among the intervention groups compared to the obese control group.

Conclusion: These findings suggest that dietary composition is the primary determinant of obesity in childhood, while the effects of physical activity and supplementation with garlic or stevia on weight reduction appear to be minimal.

Keywords: Aerobic exercise, Garlic extract, Stevia extract, Childhood obesity, Male Wistar rats

¹PhD Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

²Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

³Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

Corresponding Author: s.j.ziaolhagh@iau-shahrood.ac.ir

چاقی، به‌ویژه نوع القاشده با رژیم‌های پرچرب، یکی از معضلات روبه‌رشد سلامت عمومی در جهان به شمار می‌رود و با مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیکی نظیر مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و التهاب مزمن در ارتباط است (۱). از این رو، مداخلات ترکیبی شامل اصلاح رژیم غذایی، فعالیت بدنی و استفاده از ترکیبات طبیعی و دارویی به‌عنوان راهکارهای مهم در کنترل چاقی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند.

سیر (*Allium sativum*) یکی از گیاهان دارویی پرکاربرد است که اثرات ضدچاقی و تعدیل‌کنندگی متابولیک آن بارها گزارش شده است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف سیر در رژیم‌های پرچرب می‌تواند از افزایش وزن و تجمع بافت چربی جلوگیری کند و این اثر احتمالاً از طریق تحریک بیان ژن‌های پروتئین‌های جداکننده (UCPs) و بهبود متابولیسم چربی اعمال می‌شود (۲،۳). همچنین، روغن فرّار سیر توانسته است با افزایش مصرف انرژی و فعال‌سازی UCP-1، چاقی القاشده با رژیم پرچرب را در مدل‌های حیوانی مهار کند (۴). علاوه بر این، عصاره سیر کهنه (AGE) اثرات مثبت ورزش بر وزن بدن و چربی احشایی را تقویت می‌کند (۵).

استویا (*Stevia rebaudiana*) به‌عنوان یک شیرین‌کننده طبیعی بدون کالری، علاوه بر جایگزینی قند، دارای خواص ضدچاقی و آنتی‌اکسیدانی نیز است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که عصاره آبی استویا در موش‌های هایپرلیپیدمیک موجب کاهش وزن و بهبود پروفایل لیپیدی می‌شود (۶). خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی استویا از جمله سازوکارهای احتمالی اثرگذاری آن در مقابله با استرس متابولیک به شمار می‌رود (۷). همچنین برخی مطالعات جدید، تأثیر ترکیب ورزش و استویا بر مسیرهای پیام‌رسانی متابولیسم گلوکز در بافت قلبی رت‌های چاق را گزارش کرده‌اند (۸).

با توجه به اینکه ورزش و مکمل‌های گیاهی می‌توانند اثرات مکمل یکدیگر بر تعادل انرژی و تنظیم متابولیکی داشته باشند، بررسی اثرات هم‌زمان آن‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد. در یک پژوهش، مصرف هم‌زمان عصاره سیر و استویا همراه با تمرینات هوازی در رت‌های چاق موجب تغییر بیان گیرنده‌های لپتین و گرلین در هیپوتالاموس شد، هرچند تغییرات وزنی چندان قابل توجه نبود (۹). همچنین مطالعه‌ای دیگر نشان داد تمرینات استقامتی همراه با مکمل سیر و استویا می‌تواند بر نوروپپتیدهای تنظیم اشتها مانند AgRP و α -MSH اثرگذار باشد (۱۰).

با وجود این شواهد، همچنان شفاف نیست که ترکیب تمرین هوازی و مکمل‌یاری سیر و استویا تا چه اندازه می‌تواند به کاهش وزن در مدل‌های چاقی ناشی از رژیم پرچرب منجر شود. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر هم‌افزای هشت هفته تمرین هوازی و مکمل‌یاری عصاره سیر و استویا بر وزن بدن رت‌های نر ویستار چاق شده با رژیم پرچرب انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، ۳۳ سر رت نر ویستار ۲۰ هفته‌ای با میانگین وزنی بالاتر از ۳۱۴ گرم به‌عنوان نمونه انتخاب شدند. حیوانات پس از سه هفته شیردهی و سازگاری با محیط، به مدت ۱۲ تا ۱۸ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. سپس به‌طور تصادفی در هفت گروه شامل: کنترل سالم، گروه چاق، چاق + سیر، چاق + استویا، چاق + ورزش، چاق + ورزش + سیر و چاق + ورزش + استویا تقسیم شدند. حیوانات در مرکز علوم حیوانات شاهرود، در شرایط استاندارد شامل دمای $4/22 \pm 1$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 55 ± 4 درصد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی‌کربنات (ابعاد $25 \times 27 \times 43$ سانتی‌متر) با تراکم ۲ تا ۳ رت در هر قفس نگهداری شدند.

پروتکل چاقی: القای چاقی در رت‌ها با استفاده از رژیم پرچرب صورت گرفت. در این رژیم، ترکیب مواد غذایی شامل ۴۰ درصد پروتئین، ۴۰ درصد چربی و ۲۰ درصد کربوهیدرات بود و علاوه بر آن، از خوراکی‌های پرکالری نظیر نوشابه، چیپس، پفک و دانه‌های روغنی شور استفاده شد تا الگوی تغذیه‌ای مشابه پرخوری انسانی ایجاد گردد.

پروتکل تمرین هوازی: برای آشنایی با دستگاه، حیوانات در هفته اول به مدت ۱۵ دقیقه روی تردمیل قرار گرفتند. پس از مرحله سازگاری، برنامه تمرین هوازی شامل ۸ هفته تمرین با تواتر ۳ تا ۵ جلسه در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه روی تردمیل با شیب صفر و سرعت ثابت ۸ متر در دقیقه اجرا شد.

مصرف عصاره سیر و استویا: عصاره سیر و استویا از شرکت دارواسانس گرگان تهیه گردید. دوز مصرفی عصاره سیر و استویا هرکدام برابر با ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که به صورت محلول در آب آشامیدنی روزانه در اختیار حیوانات قرار گرفت. این دوز براساس مطالعات پیشین انتخاب شد (۲۲،۳۰).

روش‌های آماری: برای بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس جهت مقایسه بین‌گروهی از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی بهره گرفته شد. تمامی تحلیل‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام گردید و سطح معنی‌داری در ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: کلیه مراحل پژوهش براساس دستورالعمل‌های بین‌المللی اخلاق در پژوهش‌های حیوانی و با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران با کد اخلاق (IR.IAU.IAUG.REC.1402.001) اجرا گردید. برای کاهش درد و ناراحتی، حیوانات پیش از مداخلات با کتامین-زایلازین بیهوش شدند و نمونه‌گیری‌ها در حالت بیهوشی کامل صورت گرفت. در پایان آزمایش، حیوانات با

روش اتانازی انسانی طبق دستورالعمل AVMA بدون ایجاد درد قربانی شدند. در طراحی مطالعه، اصول سه‌گانه ۳ RS (جایگزینی، کاهش و پالایش) رعایت گردید و تمامی اقدامات توسط افراد آموزش‌دیده و با حداقل تعداد حیوانات لازم انجام شد.

نتایج

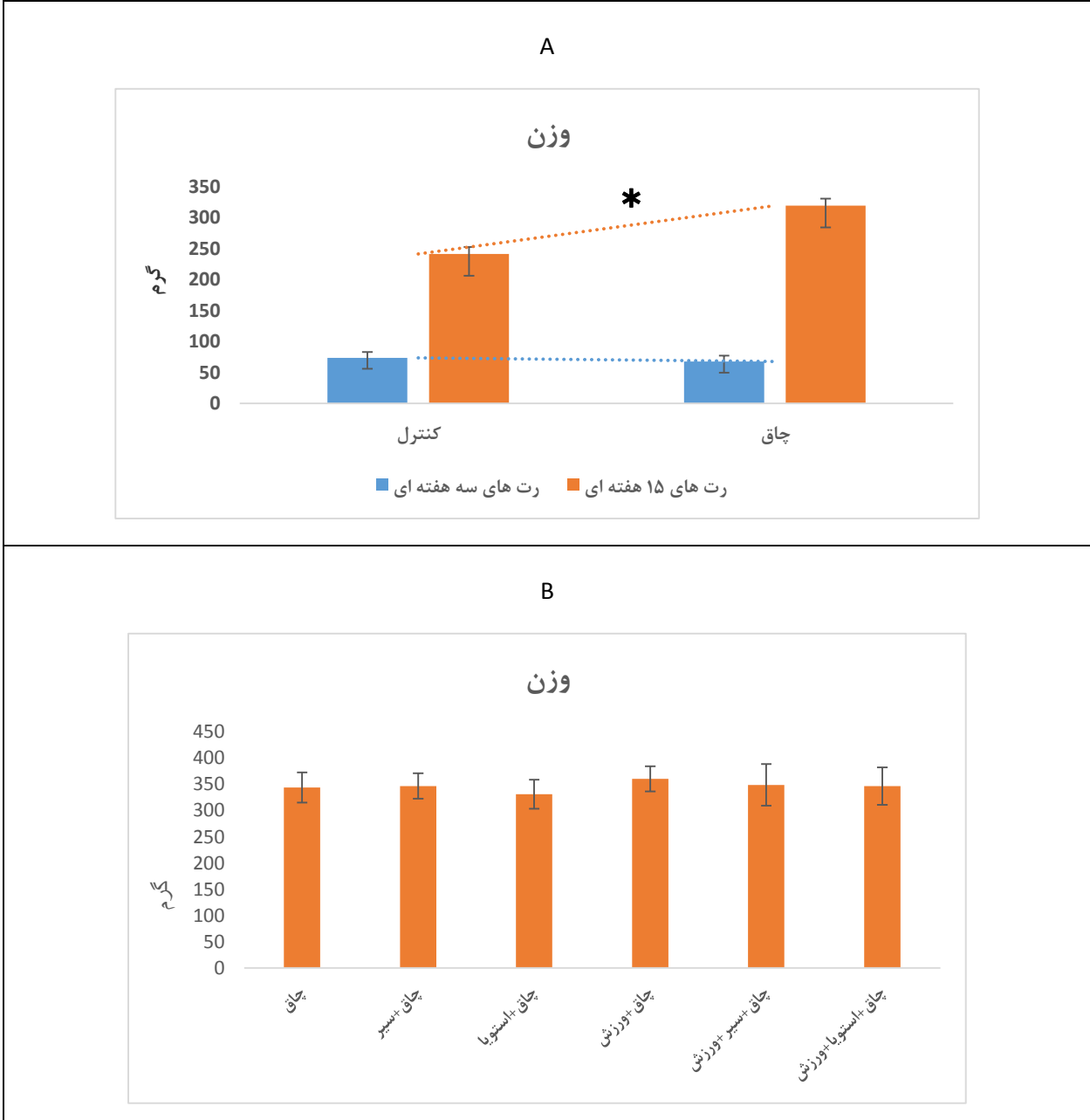
نتایج تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی در جداول ۱ و ۲ ارائه شده است. در مقایسه با گروه کنترل، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب، وزن بدن موش‌های صحرایی را افزایش داد ($p=0/03$) و حتی در طول مداخلات عصاره ای ۸ هفته ای و تمرینات، همچنان نسبت به گروه کنترل بالاتر باقی ماند. فقط در گروه عصاره استویا، تفاوت معنی داری از نظر آماری بین موش‌های صحرایی چاق دریافت کننده استویا نسبت به گروه کنترل وجود نداشت ($p=0/080$). همچنین تفاوت معنی داری میان گروه‌های مداخله نسبت به گروه چاق وجود نداشت.

جدول ۱. نتایج تحلیل واریانس یکطرفه در متغیر وزن

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معناداری (Sig)
بین گروه‌ها	۲۵۵۳۷/۵۲۷	۶	۴۲۵۶/۳۵۵	۴/۴۰۹	۰/۰۰۳
درون گروه‌ها	۲۵۰۹۹/۲۰۰	۲۶	۹۶۵/۳۵۴		
کل	۵۰۶۳۶/۷۲۷	۳۲			

جدول ۲. نتایج آزمون تعقیبی توکی در متغیر وزن

گروه مقایسه‌ای (I)	گروه مقایسه‌ای (J)	اختلاف میانگین (I-J)	خطای استاندارد	سطح معناداری (Sig)	بازه اطمینان ۹۵٪ پایین	بازه اطمینان ۹۵٪ بالا
کنترل	چاق	*-۹۱/۱۰	۲۰/۸۴	۰/۰۰۳	-۱۵۷/۵۹	-۲۴/۶۱
کنترل	چاق + استویا	*-۷۷/۳۰	۲۰/۸۴	۰/۰۱۵	-۱۴۳/۷۹	-۱۰/۸۱
کنترل	چاق + سیر	*-۷۹/۵۰	۲۰/۸۴	۰/۰۱۲	-۱۴۵/۹۹	-۱۳/۰۱
کنترل	استویا	-۶۱/۹۰	۲۰/۸۴	۰/۰۸۰	-۱۲۸/۳۹	۴/۵۹
کنترل	سیر	*-۸۲/۰۰	۲۱/۹۷	۰/۰۱۴	-۱۵۲/۰۹	-۱۱/۹۱
کنترل	چاق + ورزش	*-۹۰/۵۰	۲۰/۸۴	۰/۰۰۳	-۱۵۶/۹۹	-۲۴/۰۱



نمودار ۱. تغییرات وزن قبل و بعد از رژیم پرچرب (A) و بعد از ۸ هفته مداخلات عصاره ای و تمرینی (B). $p < 0.05$ *

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مداخلات گیاهی و ورزشی منجر به کاهش معنادار وزن در مقایسه با گروه کنترل شدند. این نتایج همسو با شواهد موجود در زمینه تأثیر مکمل‌های طبیعی بر تنظیم متابولیسم و کنترل وزن است. استویا به‌عنوان یک شیرین‌کننده طبیعی بدون کالری شناخته می‌شود که می‌تواند بر مسیرهای متابولیک مرتبط با قند خون و تعادل انرژی اثر بگذارد. مطالعات انسانی نشان داده‌اند که استویا موجب کاهش پاسخ گلوکز پس از وعده غذایی و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود که این فرآیندها در نهایت به کنترل بهتر وزن بدن کمک می‌کنند (۳۳،۳۴). همچنین، شواهد حیوانی تأیید کرده‌اند که مصرف استویا می‌تواند از هیپرلیپیدمی و تجمع چربی در بافت‌های محیطی جلوگیری نماید (۴۰).

سیر نیز یکی از پرمصرف‌ترین ترکیبات گیاهی با خواص ضدچاقی و ضددیابت است. آلیسین و سایر ترکیبات سولفوردار موجود در سیر باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش سنتز کلاسترول می‌شوند. مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که مصرف منظم سیر می‌تواند توده چربی احشایی را کاهش داده و سطح لپتین و گرلین را تعدیل کند (۳۵،۳۶). به طور مثال، در یک کارآزمایی بالینی روی افراد مبتلا به سندرم متابولیک، مصرف مکمل سیر منجر به کاهش وزن و بهبود پروفایل لیپیدی شد (۴۱). این نتایج همسو با یافته‌های پژوهش حاضر است که در آن گروه دریافت‌کننده سیر کاهش وزن قابل‌توجهی را تجربه کردند.

از سوی دیگر، نقش ورزش هوازی در مدیریت چاقی غیرقابل‌انکار است. ورزش‌های هوازی با افزایش مصرف انرژی، تحریک میتوکندری برای اکسیداسیون چربی و بهبود حساسیت به انسولین به عنوان یک استراتژی اساسی در کاهش وزن و بهبود سلامت متابولیک معرفی شده‌اند (۳۷). مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی منظم می‌توانند سطح آدیپوکاین‌هایی مانند آدیپونکتین را افزایش و التهاب سیستمیک مرتبط با چاقی را کاهش دهند (۴۲). در پژوهش حاضر نیز ترکیب ورزش هوازی با مداخلات گیاهی اثر هم‌افزایی ایجاد کرده است که نشان می‌دهد مداخلات چندبعدی مؤثرتر از رویکردهای منفرد عمل می‌کنند.

بررسی مقایسه‌ای مطالعات دیگر نیز این یافته‌ها را تقویت می‌کند. برای مثال، کورنلیسن و اسمارت (۳۸) در یک مرور نظام‌مند نشان دادند که تمرینات ورزشی به تنهایی می‌توانند فشار خون و شاخص‌های متابولیک را بهبود بخشند، اما در ترکیب با اصلاح رژیم غذایی یا مکمل‌های گیاهی، اثربخشی آن به طور معناداری افزایش می‌یابد. همچنین، مطالعه‌ای توسط جاکچ و دیویس (۳۹) نشان داد که فعالیت بدنی منظم نه تنها به کاهش وزن کمک می‌کند بلکه در پیشگیری از بازگشت مجدد چاقی نیز نقش دارد. این شواهد، یافته‌های حاضر را در زمینه استفاده از استویا و سیر در کنار ورزش هوازی تأیید می‌کنند.

بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که مداخلات ترکیبی شامل ورزش و ترکیبات گیاهی نظیر استویا و سیر، با هدف‌گیری مسیرهای مختلف فیزیولوژیک، می‌توانند ابزار کارآمدی در مدیریت چاقی و پیشگیری از پیامدهای متابولیک آن باشند. این موضوع به‌ویژه در شرایطی که درمان‌های دارویی عوارض جانبی قابل‌توجهی دارند، از اهمیت بیشتری برخوردار است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، اگرچه مداخلات تمرین هوازی و مصرف عصاره‌های گیاهی (سیر و استویا) روند کاهش وزن را در رت‌های نر ویستار چاق‌شده با رژیم پرچرب نشان دادند، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند. تنها اختلاف معنادار مربوط به تفاوت میان گروه

کنترل سالم و گروه‌های درگیر رژیم پرچرب بود که نشان می‌دهد رژیم غذایی پرچرب مهم‌ترین عامل در ایجاد چاقی است و مداخلات تمرینی و مکملی، در بازه زمانی محدود پژوهش حاضر، نتوانستند اثر کاهشی چشمگیری بر وزن اعمال کنند.

این یافته‌ها نشان می‌دهد که اصلاح الگوی تغذیه‌ای نسبت به مداخلات تکمیلی از جمله تمرین یا مصرف گیاهان دارویی نقش کلیدی‌تری در مدیریت چاقی دارد. در عین حال، احتمال دارد اثرات مفید ورزش و مکمل‌های طبیعی بیشتر از طریق بهبود شاخص‌های متابولیک، هورمونی و التهابی بروز پیدا کنند و نه صرفاً کاهش وزن. لذا انجام پژوهش‌های بیشتر با دوره‌های طولانی‌تر و بررسی متغیرهای بیوشیمیایی توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بدین‌وسیله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود و واحد علی‌آباد کنول در تأمین امکانات پژوهشی و آزمایشگاهی قدردانی می‌نمایند. همچنین از تمامی همکاران و کارشناسان آزمایشگاه علوم حیوانات که در مراحل نگهداری و اجرای پروتکل‌ها همکاری ارزشمندی داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, Lyles J. Neurotoxicity of substituted amphetamines: Molecular and cellular mechanisms. *Neurotox Res.* 2007;11(3–4):183–202.
2. Halpin LE, Collins SA, Yamamoto BK. Neurotoxicity of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Life Sci.* 2014;97(1):37–44.
3. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell.* 2015;162(4):712–25.
4. North A, Swant J, Salvatore MF, Gamble-George J, Prins P, Butler B, et al. Chronic methamphetamine exposure produces a delayed, long-lasting memory deficit. *Synapse.* 2013;67(5):245–57.
5. NIDA. Methamphetamine Research Report. National Institute on Drug Abuse; 2021.
6. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, behavioral, and physiological consequences of methamphetamine neurotoxicity: Implications for treatment. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(3):474–88.

7. Parsegian A, Glen WB Jr, Lavin A, See RE. Methamphetamine self-administration produces attentional set-shifting deficits and alters prefrontal cortical neurophysiology in rats. *Biol Psychiatry*. 2011;69(3):253–9.
8. Kiyatkin EA, Sharma HS. Neurotoxicity and brain edema induced by methamphetamine. *Int Rev Neurobiol*. 2009;88:65–100.
9. Dean AC, Groman SM, Morales AM, London ED. An evaluation of the evidence that methamphetamine abuse causes cognitive decline in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(2):259–74.
10. Salo R, Nordahl TE, Possin K, Leamon M, Gibson DR, Galloway GP, et al. Preliminary evidence of reduced cognitive inhibition in methamphetamine-dependent individuals. *Psychiatry Res*. 2002;111(1):65–74.
11. Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):586–608.
12. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: A critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):275–97.
13. Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27(3):253–62.
14. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, et al. Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(3):167–79.
15. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. 2009;104(7):1085–99.
16. Hermann D, Smolka MN. Psychiatric comorbidity in methamphetamine abuse: Literature review and case report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(7):489–95.
17. Iversen L. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
18. Kish SJ. Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *CMAJ*. 2008;178(13):1679–82.
19. Buxton JA, Dove NA. The burden and management of crystal meth use. *CMAJ*. 2008;178(12):1537–9.

20. Cho AK, Melega WP. Patterns of methamphetamine abuse and their consequences. *J Addict Dis.* 2002;21(1):21–34.
21. Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain Res Rev.* 2009;60(2):379–407.
22. Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron.* 2011;69(4):628–49.
23. Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Rev.* 2001;36(1):1–22.
24. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of chronic methamphetamine use: A literature review. *Harv Rev Psychiatry.* 2005;13(3):141–54.
25. London ED, Simon SL, Berman SM, Mandelkern MA, Lichtman AM, Bramen J, et al. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):73–84.
26. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci.* 2004;24(26):6028–36.
27. Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Chung A, Hoon Sung Y, Kim J, et al. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(2):221–8.
28. Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, et al. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(1):53–63.
29. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, et al. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *J Neurosci.* 2001;21(23):9414–8.
30. Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, et al. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci.* 2008;28(22):5756–61.
31. Lecomte T, Mueser KT, MacEwan W, Thornton AE, Buchanan T, Bouchard V, et al. Predictors of persistent psychotic symptoms in persons with methamphetamine abuse receiving psychiatric treatment. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201(12):1085–9.

32. Grelotti DJ, Kanayama G, Pope HG Jr. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: Presentation of a case and review of the literature. *Am J Psychiatry*. 2010;167(1):17–23.
33. Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine psychosis: Epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2014;28(12):1115–26.
34. McKetin R, Lubman DI, Najman JM, Dawe S, Butterworth P, Baker AL. Does methamphetamine use increase violent behaviour? Evidence from a prospective longitudinal study. *Addiction*. 2014;109(5):798–806.
35. King G, Alicata D, Cloak C, Chang L. Psychiatric symptoms and HPA axis dysregulation in adolescent methamphetamine users. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(4):582–91.
36. Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, et al. Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict*. 2004;13(2):181–90.
37. Mahoney JJ 3rd, Hawkins RY, De La Garza R 2nd, Kalechstein AD, Newton TF. Relationship between gender and psychotic symptoms in cocaine- and methamphetamine-dependent participants. *Gend Med*. 2008;5(1):46–57.
38. Newton TF, Kalechstein AD, Duran S, Vansluis N, Ling W. Methamphetamine abstinence syndrome: Preliminary findings. *Am J Addict*. 2004;13(3):248–55.
39. Karila L, Weinstein A, Aubin HJ, Benyamina A, Reynaud M, Batki SL. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: A focused review. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(6):578–92.
40. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: An update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:11–21.
41. Rawson RA, Gonzales R, Brethen P. Treatment of methamphetamine use disorders: An update. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23(2):145–50.
42. Shoptaw S, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003021.

